



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 A61K 9/14, 9/22, A61J 3/06	A1	(11) 国際公開番号 WO 92/18106
(21) 国際出願番号 PCT/JP92/00470	(43) 国際公開日 1992年4月14日(14. 04. 92)	
(22) 国際出願日 1991年4月16日(16. 04. 91)	JP	(81) 指定国 A T(欧州特許), A U, B E(欧州特許), B R, C A, C H(欧州特許), D E(欧州特許), D K(欧州特許), E S(欧州特許), F I, F R(欧州特許), G B(欧州特許), G R(欧州特許), H U, I T(欧州特許), J P, K R, L U(欧州特許), M C(欧州特許), N L(欧州特許), N O, R U, S E(欧州特許), U S.
(30) 優先権データ 特願平3/112554		添付公開書類 国際調査報告書
(71) 出願人(米国を除くすべての指定国について) 日本新薬株式会社(NIPPON SHINYAKU CO., LTD.)[JP/JP] 〒601 京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地 Kyoto, (JP)		
(72) 発明者: および		
(75) 発明者/出願人(米国についてのみ) 中道孝一(NAKAMICHI, Kouichi)[JP/JP] 〒520-32 滋賀県甲賀郡甲西町北山台一丁目13-16 Shiga, (JP)		
泉 正悟(IZUMI, Shougo)[JP/JP] 〒621 京都府亀岡市西つつじヶ丘美山台一丁目3-94 Kyoto, (JP)		
案浦浩幸(YASUURA, Hiroyuki)[JP/JP] 〒525 滋賀県草津市平井五丁目10-20-312 Shiga, (JP)		
(74) 代理人 井理士 片岡 宏, 外(KATAOKA, Hiroshi et al.) 〒601 京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地 日本新薬株式会社内 Kyoto, (JP)		

(54) Title : METHOD OF MANUFACTURING SOLID DISPERSION

(54) 発明の名称 固体分散体の製造方法

(57) Abstract

A simple and convenient method of manufacturing a solid dispersion, which eliminates drawbacks in the conventional method, by the use of a twin-screw extruder. This invention enables simple and easy manufacture of a solid dispersion without heating chemicals polymeric carriers to temperatures higher than respective melting points thereof and also without using any organic solvent for dissolving both the chemicals. The solid dispersion thus manufactured exhibits high functional characteristics.

(57) 要約

本発明の目的は、従来の固体分散体の製造法の欠点を克服した簡便な固体分散体の製造方法を提供することにある。

本発明は、固体分散体を製造するにあたって、2軸型エクストルーダーを用いることにより構成されている。

本発明によれば、薬物や高分子担体を融点以上に加熱せず、また両者を溶解するための有機溶媒を使用しないで、簡便に固体分散体を製造することができ、かかる固体分散体は、優れた機能特性を有する。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のハンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT オーストリア	FI フィンランド	MN モンゴル
AU オーストラリア	FR フランス	MR モーリタニア
BB バルバドス	GA ガボン	MW マラウイ
BE ベルギー	GN ギニア	NL オランダ
BF ブルキナ・ファソ	GB イギリス	NO ノルウェー
BG ブルガリア	GR ギリシャ	PL ポーランド
BJ ベナン	HU ハンガリー	RO ルーマニア
BR ブラジル	IE アイルランド	RU ロシア連邦
CA カナダ	IT イタリー	SD スーダン
CF 中央アフリカ共和国	JP 日本	SE スウェーデン
CG コンゴー	KP 朝鮮民主主義人民共和国	SN セネガル
CH スイス	KR 大韓民国	SU ソヴィエト連邦
CL コート・ジボアール	LI リヒテンシュタイン	TD チャード
CM カメルーン	LK スリランカ	TG トーゴ
CS チェコスロバキア	LU ルクセンブルグ	UA ウクライナ
DE ドイツ	MC モナコ	US 米国
DK デンマーク	MG マダガスカル	
ES スペイン	ML マリ	

明細書

固体分散体の製造方法

技術分野

本発明は、固体分散体の製造方法に関する。詳しくは本発明は、2軸型エクストルーダーを利用した固体分散体の製造方法に関するものであり、主に医薬品の製造分野で利用され得る。

ここで固体分散体とは、薬物を含有した製剤原末の一つであって、高分子担体中に薬物が溶解又は分散したものという。

背景技術

固体分散体は、薬物の溶解度を高める場合、製剤からの薬物の放出速度をコントロールする場合、バイオアベイラビリティーを向上させる場合等に非常に有用なものであり、社会的必要性が大きい。

固体分散体を製造する従来の方法としては、薬物と高分子担体を加熱融解し、その後冷却することを特徴とする熔融法、薬物と高分子担体を適当な溶媒に溶解した後、溶媒を除去することを特徴とする溶媒法、両者の特徴を兼ね備えた熔融-溶媒法等がある。

しかしながら、熔融法は、熱によって分解するか又は分解が懸念される薬物若しくは高分子担体に対して利用することができない欠点を有している。

溶媒法では上記熔融法が有する欠点はないが、アルコール類や塩素系溶媒等の有機溶媒を用いるため、以下のような欠点がある。

①アルコール類を溶媒として用いる場合、製造時に厳密な防爆対策が必要である。

②有機溶媒は、高分子担体との親和性が比較的強く、有害な有機溶媒を固体分散体から完全に除去することが困難である。

③溶媒除去は、必然的に溶媒が大気中に放散し、大気汚染の一因となる。

④溶媒を除去した後の容器壁面には、固体分散体が強固に付着しており、これを効率よく取り出すことが困難である。

発明の開示

本発明の目的は、熔融法、溶媒法が本質的に有する上記欠点を克服した優れた固体分散体を製造する方法を確立することにある。

本発明の要旨は、固体分散体の成分である薬物及び高分子担体等の混合物を2軸型エクストルーダーで処理するところにある。

以下に、本発明を詳しく説明する。

2軸型エクストルーダーは、2本のスクリューを有することを特徴とする前部排出型の押し出し造粒機の一種であり、1本のスクリューしか有しない1軸型エクストルーダーとは異なる構造を有するものである。詳しくは2軸型エクストルーダーは、定量供給機、バレル（シリンドラ）、スクリュー、パドル、スクリュー軸、バレルの加熱冷却装置、出口ダイ（冷却ダイ、加熱ダイ、成型ダイ）、製品カッターから構成されており、スクリューの形式、回転速度、軸上でのスクリューエレメントの組み合わせ方で混練処理時の加圧力、成形温度を変えることができる装置である。また、そのバレルは、用途に応じて長さ及び種類を組み合わせることができ、必要に応じて温度コントロールも可能である。

このように、2軸型エクストルーダーは、2本のスクリューで原

料を処理し、軸上のスクリューエレメントの組み換え等が可能であるため、例えば以下のように1軸型エクストルーダーとは比較にならないほどの優れた特徴を有している。

① 2軸型エクストルーダーは、スクリュー同士が互いに干渉し、原料がスクリューと一緒に共回りすることができないため、処理原料の特性にあまり影響されない。従って、2軸型エクストルーダーは、1軸型エクストルーダーで処理することができないような高含油、高水分の原料でも処理することができる。

② 2軸型エクストルーダーは、1軸型エクストルーダーに比べて剪断力、混練力、搬送能力等が遙かに優れている。従って、例えば、蛋白質を処理する場合、1軸型エクストルーダーでは不可能な蛋白質の組織化が2軸型エクストルーダーでは可能である。

③ 2軸型エクストルーダーは、バレルとの摩擦熱が少ないため、温度コントロールがし易い。従って、2軸型エクストルーダーは、高温を嫌う医薬品等にとって有利である。

本発明において使用される高分子担体は、一般に医薬品製剤原料として使用することができる天然及び合成高分子化合物であって、2軸型エクストルーダーのダイの小孔から排出するときにその機能を消失しない物質であれば特に制限はない。

このような高分子担体としては、pH依存性高分子担体、pH非依存性高分子担体、水溶性高分子担体等があり、例えば、以下のような高分子化合物を挙げることができる。

ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート220824(HP50)、
ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート220731(HP55)、

ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネット（Aコート）、カルボキシメチルエチルセルロース（CMBC）、酢酸フタル酸セルロース（CAP）、メタアクリル酸コポリマーLD（L30D55）、メタアクリル酸コポリマーS（S-100）、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE（胃溶性）、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート（ABA）、ポリビニルピロリドン（K-25, 30, 90；PVP）、エチルセルロース（EC）、メタアクリル酸コポリマーRS（RS30D）、ポリビニルアルコール（PVA）、メチルセルロース（MC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2208（メトローズ90SH）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2906（メトローズ65SH）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910（メトローズ60SH）、カルボキシメチルセルロースナトリウム（纖維素グリコール酸ナトリウム）、デキストリン、ブルラン、アラビアゴム、トラガント、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸プロピレングリコールエステル、カンテン末、ゼラチン、澱粉類、加工澱粉、リン脂質（レシチン）、グルコマンナン等。

上記各高分子担体は、そのいずれかを単独で使用することができるほか、必要により2種以上を混合して使用することもできる。

高分子担体の粒子径の大きさは、2軸型エクストルーダーのホッパーから機械本体内に投入できる粒子径であればよく、通常7000μm以下が適当であるが、好ましくは2000μm以下である。これ以上の大きな高分子担体の粒子であっても予め粗粉碎をすることによって使用することができる。

本発明の製造方法における圧力、温度、供給速度、水又は可塑剤

の添加量及び供給速度等の設定条件は、使用する薬物、高分子担体、2軸型エクストルーダーの種類やその他の条件等によって異なるが、薬物や高分子担体の分解温度以下になるようにそれぞれを組み合わせることが重要で、目的とする製品特性に応じて変化させることが必要である。

薬物と高分子担体を混合するときの比率は、薬物や高分子担体の種類、目的、膜特性等によって異なるが、薬物1に対して、高分子担体が0.1から999、好ましくは0.5から500、更に好ましくは1から50が適当である。

熱に不安定な薬物又は高分子担体を含んだ系においては、可塑剤の水溶液又は分散液を2軸型エクストルーダーにかける前又はかけている途中に添加することができる。この方法を利用すれば高分子担体の転移温度を低下させることができるので、成形温度を薬物及び高分子担体分解温度以下に設定することができ、薬物や高分子担体等の熱による分解を防ぐことができる。もちろん熱に不安定な薬物又は高分子担体を含んでいない系においても、可塑剤の水溶液又は分散液を同じように添加することはいうまでもない。

この高分子担体の転移温度を低下させるための可塑剤としては、製剤分野においてフィルムコーティング剤の可塑剤として利用されている化合物等を使用することができる。例えば、以下のような化合物を挙げることができる。

セタノール、中鎖脂肪酸トリグリセライド、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレングリコール(ブルロニック)、マクロゴール類(200、300、400、600、1000、1500、1540、4000、6000、20000)、

トリアセチン、クエン酸トリエチル（シトロフレックス）等。

なお、本発明に利用できる可塑剤はこれらに限定されるものではなく、高分子担体の転移温度を低下させる作用を持った化合物であればすべて利用することができる。

上記可塑剤の添加量としては、使用する薬物や高分子担体等によって異なるが、高分子担体に対し1から80%が適当であり、好ましくは5から50%が適当である。

また、その添加方法は、最初から高分子担体と薬物の混合物系に直接加えてもよいし、成形中に水に溶解又は分散させたものを添加してもよい。このように可塑剤の添加方法は、特に限定されるものではない。

本発明において使用しうる薬物は、特に限定されないが、温度に安定な薬物、特に50℃以下で分解しない薬物が好ましい。このような薬物としては、例えば以下のようなものを挙げることができる。

1. 解熱・鎮痛・消炎剤

インドメタシン、アスピリン、ジクロフェナックナトリウム、ケトプロフェン、イブプロフェン、メフェナム酸、デキサメタゾン、デキサメタゾン硫酸ナトリウム、ハイドロコーチゾン、ブレドニゾロン、アズレン、フェナセチン、イソプロピルアンチビリン、アセトアミノフェン、塩酸ベンジタミン、フェニルブタゾン、フルフェナム酸、サリチル酸ナトリウム、サリチル酸コリン、サザピリン、クロフェゾン、エトドラック。

2. 抗潰瘍剤

スルピリド、塩酸セトラキサート、ゲファルナート、マレイン酸

イルソグラジン、シメチジン、塩酸ウニチジン、ファモチジン、ニザチジン、塩酸ロキサチジンアセテート。

3. 冠血管拡張剤

ニフェジビン、二硝酸イソソルビット、塩酸ジルチアゼム、トラピジル、ジピリダモール、塩酸ジラゼブ、メチル 2, 6-ジメチル-4-(2-ニトロフェニル)-5-(2-オキソ-1, 3, 2-ジオキサホスホリナン-2-イル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート、ベラバミル、ニカルジビン、塩酸ニカルジビン、塩酸ベラバミル。

4. 末梢血管拡張剤

酒石酸イフェンプロジル、マレイン酸シネバシド、シクランデレート、シンナリジン、ペントキシフィリン。

5. 抗生物質

アンピシリン、アモキシリン、セファレキシン、エチルコハク酸エリスロマイシン、塩酸バカンビシン、塩酸ミノサイクリン、クロラムフェニコール、テトラサイクリン、エリスロマイシン。

6. 合成抗菌剤

ナリジクス酸、ピロミド酸、ピベミド酸三水和物、エノキサシン、シノキサシン、オフロキサシン、ノルフロキサシン、塩酸シプロフロキサシン、スルファメトキサゾール・トリメトブリム、6-フルオロ-1-メチル-7-[4-(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル)メチル-1-ピペラジニル]-4-オキソ-4H[1, 3]チアゼト[3, 2-a]キノリン-3-カルボン酸。

7. 鎮けい剤

臭化プロパンテリン、硫酸アトロピン、臭化オキソビウム、臭化チメビジウム、臭化ブチルスコボラミン、塩化トロスピウム、臭化ブトロビウム、N-メチルスコボラミンメチル硫酸、臭化メチルオクタトロピン。

9. 鎮咳、抗喘息剤

テオフィリン、アミノフィリン、塩酸メチルエフェドリン、塩酸プロカテロール、塩酸トリメトキシノール、リン酸コデイン、クロモグリク酸ナトリウム、トラニラスト、臭化水素酸デキストロメトルファン、リン酸ジメモルファン、塩酸クロブチノール、塩酸ホミノベン、リン酸ベンプロペリン、リン酸ジメモルファン、ヒベンス酸チベビジン、塩酸エプラジノン、塩酸クロフェダノール、塩酸エフェドリン、ノスカピン、クエン酸カルベタベンテン、タンニン酸オキセラジン、クエン酸イソアミニル、塩酸エプラジノン。

10. 気管支拡張剤

ジプロフィリン、硫酸サルブタモール、塩酸クロルプレナリン、フマル酸フォルモテロール、硫酸オルシブレナリン、塩酸ビルブテロール、硫酸ヘキソブレナリン、メシル酸ビトルテロール、塩酸クレンブテロール、硫酸テルブタリン、塩酸マブテロール、臭化水素酸フェノテロール、塩酸メトキシフェナミン。

11. 利尿剤

フロセミド、アセタゾラミド、トリクロルメチアジド、チクロチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、エチアジド、シクロベンテアジド、スピロノラクトン、トリアムテレン、フド、

ロロチアジド、ビレタミド、メフルミド、エタクリン酸、アゾセミド、クロフェナミド。

12. 筋弛緩剤

カルバミン酸クロルフェネシン、塩酸トルペリゾン、塩酸エペリゾン、塩酸チザニジン、メフェネシン、クロルゾキサゾン、フェンプロバメート、メトカルバモール、クロルメザノン、メシル酸ブリジノール、アフロクアロン、バクロフェン、メシル酸ブリジノール、ダントロレンナトリウム。

13. 脳代謝改善剤

塩酸メクロフェノキセート。

14. マイナートランキライザー

オキサゾラム、ジアゼパム、クロチアゼパム、メタゼパム、テマゼパム、フルジアゼパム、メプロバメート、ニトラゼパム、クロルジアセボキシド。

15. メジャートランキライザー

スルピリド、塩酸クロカブラミン、ソデピン、クロルプロマジン、ハロペリドール。

16. β -ブロッカー

ビンドロール、塩酸プロプラノロール、塩酸カルテオロール、酒石酸メトプロロール、塩酸ラベタロール、塩酸オクスオウレノロール、塩酸アセブトロール、塩酸ブフェレロール、塩酸アルプレノロール、塩酸アロチノロール、塩酸オクスプレノロール、ナドロール、塩酸ブクモロール、塩酸インデノロール、マレイン酸チモロール、塩酸ベフノロール、塩酸カルテオロール、塩酸ブブラノロール。

17. 抗不整脈剤

塩酸プロカインアミド、ジソピラミド、アジマリン、硫酸キニジン、塩酸アブリンジン、塩酸プロパフェノン、塩酸メキシレチン。

18. 痛風治療剤

アロブリノール、プロベネシド、コルヒチン、スルフィンピラゾン、ベンズプロマロン、ブコローム。

19. 血液凝固阻止剤

塩酸チクロビジン、ジクマロール、ワルファリンカリウム。

20. 抗てんかん剤

フェニトイン、バルプロ酸ナトリウム、メタルピタール、カルバマゼピン。

21. 抗ヒスタミン剤

マレイン酸クロルフェニラミン、スマール酸クレマステン、メキタジン、酒石酸アリメマジン、塩酸サイクロヘプタジン。

22. 鎮吐剤

塩酸ジフェニドール、メトクロプラミド、ドンペリドン、メシル酸ベタヒスチン、マレイン酸トリメブチン。

23. 降圧剤

塩酸レセルピン酸ジメチルアミノエチル、レシナミン、メチルドパ、塩酸プラゾシン、塩酸ブナゾシン、塩酸クロニジン、ブドララジン、ウラビジン。

24. 交感神経興奮剤

メシル酸ジヒドロエルゴタミン、塩酸イソプロテレノール、塩酸エチレフリン。

25. 去たん剤

塩酸プロムヘキシン、カルボシスティン、塩酸エチルシスティン、塩酸メチルシスティン。

26. 経口糖尿病治療剤

グリベングラミド、トルブタミド、グリミジンナトリウム。

27. 循環器用剤

ユビデカレノン、ATP-2Na。

28. 鉄剤

硫酸第一鉄、乾燥硫酸鉄。

29. ビタミン剤

ビタミンB1、ビタミンB2、ビタミンB6、ビタミンB12、ビタミンC、葉酸。

30. 腎尿治療剤

塩酸フラボキサート、塩酸オキシブチニン、塩酸テロリジン、4-ジエチルアミノ-1, 1-ジメチル-2-ブチニル(±)- α -シクロヘキシル- α -フェニルグリコレートハイドロクロライドモノハイドレート。

31. アンジオテンシン変換酵素阻害剤

マレイン酸エナラブリル、アラセブリル、塩酸デラブリル。

本発明により得られた固体分散体は、適当な粉碎機を用いて粉碎すれば任意の粒子系を持った固体分散体粒子を簡単に得ることができ、そのまま散剤又は顆粒剤として利用することもできる。また、この粉碎された微細粒子を用いて錠剤、顆粒剤、細粒剤、カプセル剤、又は半固体分散体充填カプセル、油状物質充填カプセル等の経

口製剤として利用することもできる。

ところで、1991年10月に1軸型エクストルーダーを利用した徐放性製剤を製造する技術が開示された (CapsuleNews, June/July, Vol. 1, No. 3、Warner-Lambert Co.発行)。

しかしながら、上記文献に記載された技術は、前述したように2軸型エクストルーダーに比べ遙かに劣る1軸型エクストルーダーを応用した技術であり、製造されるものも本発明で製造される固体分散体とは異なるものである。また、上記技術は、徐放性製剤を製造することを目的としたものであり、当該徐放性製剤は、高温で製造されている。

従って、上記技術は、熔融法、溶媒法の欠点を克服した固体分散体を製造する方法である本発明とは目的、構成、効果すべてを異にする異質のものである。

発明の効果

本発明によれば、薬物及び高分子担体を高温状態に置かず、かつ有機溶媒を一切使用せずとも、固体分散体を得ることができる。

本発明によれば、固体分散体を単独で成形し取り出すことができ、ダイの排出孔径や形状を変化させることで任意の大きさ、又は任意の形の固体分散体を製造することができる。

その他、熔融法、溶媒法が有する欠点がない。

発明を実施するための最良の形態

以下に実施例、比較例、及び試験例を挙げながら本発明を更に詳しく説明する。

実施例 1

化合物A（化合物名：メチル 2, 6-ジメチル-4-(2-ニトロフェニル)-5-(2-オキソ-1, 3, 2-ジオキサホスホリナン-2-イル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート、以下同じ。）を粉碎した原末（平均粒子径；60 μm ）500gに対し、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネット（商品名；Aコート、AS-MP、信越化学工業社製、以下同じ。）2500gを混合し、その後少量の水を添加しながら口径4mm ϕ ×2のダイを装着した2軸型エクストルーダー（KBX-30；栗本鉄工所社製、以下同じ）を用いてバレル温度を100℃に設定し、200rpmの押し出し速度で成形処理を行い成形体（固体分散体）を得た。

この成形体をサンプルミル（形式；AP-S、細川鉄工所社製、以下同じ。）を用いて微粉碎し、得られた微粒子を溶出試験（65～100メッシュ）、粉末X線回折（250メッシュ通過）、溶解度測定（65～100メッシュ）の試料とした。

実施例2

インドメタシン500gに対し、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（商品名；HPMCP、HP-55Pグレード、信越化学工業社製、以下同じ。）2500gを混合した後、クエン酸トリエチル50%（w/w）水溶液を添加しながら口径4mm ϕ ×2のダイを装着した2軸型エクストルーダーを用いてバレル温度80℃、200rpmの押し出し速度で成形処理を行い成形体（固体分散体）を得た。

この成形体をサンプルミルを用いて微粉碎し、得られた微粒子を溶出試験、粉末X線回折、溶解度測定の試料とした。

実施例3

インドメタシン500gに対し、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート（商品名；AEA、三共薬品社製）1500gを混合した後、トリアセテン50%（w/w）を分散した水を添加しながら口径4mm ϕ ×2のダイを装着した2軸型エクストルーダーを用いてバレル温度を90℃に設定し、200rpmの押し出し速度で成形処理を行い成形体（固体分散体）を得た。

実施例4

化合物B（化合物名；4-ジエチルアミノ-1,1-ジメチル-2-ブチニル（±）-α-シクロヘキシル-α-フェニルグリコートハイドロクロライドモノハイドレート）200gに対し、メタアクリル酸コポリマーLD（商品名；オイドラギット、グレード；L30055、発売元；株式会社樋口商会）1600g及び小麦デンプン200gを混合した後、水を添加（注加）しながら口径4mm ϕ ×2のダイを装着した2軸型エクストルーダーを用いてバレル温度を100℃に設定し、200rpmの押し出し速度で成形処理を行い成形体（固体分散体）を得た。

実施例5

インドメタシン及びエチルセルロース（商品名；エトセル、STD-45タイプ、ダウケミカル社製）の等量混合物2000gを秤取し、これに小麦粉を300g、500g、1000gの3水準を添加し、これら混合物のそれぞれをトリアセテン5%水溶液（w/w）を5ml/minの速度で添加しながら口径4mm ϕ ×2のダイを装着した2軸型エクストルーダーを用いてバレル温度を80℃に設定し、200rpmの押し出し速度で成形処理を行い成形体（固体分散体）を得た。この成形体をサンプル

ミルを用いて微粉砕し得られた微粒子（65～100メッシュ）を溶出試験用サンプルとした。

実施例 6

ニフェジピン300gに対し、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネット 1500gを混合した後、水を添加しながら口径4mmφ×2のダイを装着した2軸型エクストルーダーを用いてバレル温度を100℃に設定し、200rpmの押し出し速度で成形処理を行い成形体（固体分散体）を得た。

この成形体をサンプルミルを用いて微粉砕し、得られた微粒子を溶出試験（65～100メッシュ）、粉末X線回折（250メッシュ通過）、溶解度測定（65～100メッシュ）の試料とした。

実施例 7

塩酸オキシブチニン200gに対し、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネット 1000gを混合した後、水を添加しながら口径2mmφ×3のダイを装着した2軸型エクストルーダーを用いてバレル温度を100℃に設定し、200rpmの押し出し速度で成形処理を行い成形体（固体分散体）を得た。

この成形体をサンプルミルを用いて微粉砕し、得られた微粒子を溶出試験（65～100メッシュ）、粉末X線回折（250メッシュ通過）、溶解度測定（65～100メッシュ）の試料とした。

実施例 8

塩酸ニカルジピン200gに対し、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート 1000gを混合した後、プロピレングリコール50%（w/w）水溶液を添加しながら口径2mmφ×3のダイを装着した2軸型

エクストルーダーを用いてバレル温度を80℃に設定し、200rpmの押し出し速度で成形処理を行い成形体（固体分散体）を得た。

この成形体をサンプルミルを用いて微粉碎し、得られた微粒子を溶出試験（65～100メッシュ）、粉末X線回折（250メッシュ通過）、溶解度測定（65～100メッシュ）の試料とした。

実施例 9

ジクロフェナックナトリウム500gに対し、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート 2500gを混合した後、クエン酸トリエチル50%（w/w）水溶液を添加しながら口径4mmφ×2のダイを装着した2軸型エクストルーダーを用いてバレル温度を80℃に設定し、150rpmの押し出し速度で成形処理を行い成形体（固体分散体）を得た。

この成形体をサンプルミルを用いて微粉碎し、得られた微粒子を溶出試験（65～100メッシュ）、粉末X線回折（250メッシュ通過）の試料とした。

比較例 1 溶媒法

5gの化合物A及びヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネット 25gを秤取し、これにエチルアルコール 700ml塩化メチレン 300mlを加え溶解した。その後ロータリーエバボレータを用い50℃にて溶媒を完全に蒸発させ固化物（固体分散体）を得た。

これを卓上型小型粉碎機を用いて粉碎し得られた微粒子を溶出試験（65～100メッシュ）、粉末X線回折（250メッシュ通過）、溶解度測定（65～100メッシュ）に分別し比較用試験サンプルとした。

比較例 2

5 g のニフェジピン及びヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネット 25gを秤取し、これにエチルアルコール 700ml、塩化メチレン 300mlを加え溶解した。その後ロータリーエバボレータを用い50℃にて溶媒を完全に蒸発させ固化物（固体分散体）を得た。これを卓上型小型粉碎機を用いて粉碎し、得られた微粒子を溶出試験（65～100メッシュ）、粉末X線回折（250メッシュ通過）、溶解度測定（65～100メッシュ）に分別し比較用サンプルとした。

比較例 3

5 g の塩酸オキシブチニン及びヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネット 25gを秤取し、これにエチルアルコール 700ml、塩化メチレン 300mlを加え溶解した。その後ロータリーエバボレータを用い50℃にて溶媒を完全に蒸発させ固化物（固体分散体）を得た。これを卓上型小型粉碎機を用いて粉碎し、得られた微粒子を溶出試験（65～100メッシュ）、粉末X線回折（250メッシュ通過）、溶解度測定（65～100メッシュ）に分別し比較用サンプルとした。

比較例 4

5 g の塩酸ニカルジピン及びヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート 25gを秤取し、これにエチルアルコール 700ml、塩化メチレン 300mlを加え溶解した。その後ロータリーエバボレータを用い50℃にて溶媒を完全に蒸発させ固化物（固体分散体）を得た。これを卓上型小型粉碎機を用いて粉碎し、得られた微粒子を溶出試験（65～100メッシュ）、粉末X線回折（250メッシュ通過）、溶

解度測定（65～100メッシュ）に分別し比較用サンプルとした。

比較例 5

5 g のジクロフェナックナトリウム及びヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート 25gを秤取し、これにエチルアルコール 700 ml、塩化メチレン 300mlを加え溶解した。その後ロータリーエバボレータを用い50℃にて溶媒を完全に蒸発させ固化物（固体分散体）を得た。これを卓上型小型粉碎機を用いて粉碎し、得られた微粒子を溶出試験（65～100メッシュ）、粉末X線回折（250メッシュ通過）に分別し比較用サンプルとした。

試験例 1

実施例 1（エクストルーダー処理品）及び比較例 1で製造された固体分散体の溶出試験を実施した結果、日局第一液（pH1.2）、試験液 900ml、パドル法、100rpmの条件において、図1に示すように化合物Aの溶出は全く認められなかった。一方、日局第二液（pH6.8）、試験液 900ml、パドル法、100rpmの条件においては速やかな溶出が認められた。

このことから本発明方法によって製造された微細粒子は、腸溶性皮膜剤の機能が確保されていることが確認された。

試験例 2

実施例 1 及び比較例 1 で製造された成形体の粉末X線回折を実施した結果、図2に示すように原末及び等混合比の物理的混合物で認められた化合物Aの結晶ピークが消失していた。

試験例 3

実施例 1 で製造された試験サンプルの溶解度を測定した結果、表

1に示すように、原末と比較して約4倍の溶解度の増大が確認された。この溶解度は、比較例1の溶媒法で調製した固体分散体とほぼ類似していた。

表1

	実施例1	比較例1
混合比 (化合物A : Aコート)	1 : 5	1 : 5
固体分散体中の化合物A の溶解度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$) ①	155	146
化合物A原末の溶解度② ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	36.5	36.5
溶解度比 (①/②)	4.2	4.0

測定方法：飽和溶解法

測定条件：恒温槽 (25°C)

モノシン (24時間振とう、24回/分)

日局第二液

超遠心分離法：40000回転×1時間の条件で分離した
上澄液をHPLC法で定量

試験例1、2、3の結果より、エクストルーダーで処理した成形体は腸溶性皮膜剤の基本的な性質を損なわず、かつ固体分散体に変化していることが確認された。

試験例4

実施例2で製造された試験サンプルの溶出試験を実施した結果、図3に示すように、日局第一液 (pH1.2)ではインドメタシンの溶出は全く認められなかった。一方、日局第二液 (pH6.8)においては速やかな溶出が認められた。

このことから本発明方法によって製造された微細粒子は、腸溶性皮膜剤の機能が確保されていることが確認された。

試験例 5

実施例 2 で製造された試験サンプルの粉末 X 線回折を実施した結果、図 4 に示すように、原末及び等混合比の物理的混合物で認められたインドメタシン結晶のピークが消失していた。

試験例 6

実施例 2 で製造された固体分散体（エクストルーダー処理品）の溶解度を測定した結果、原末に対し約 2 倍の溶解度の増大が確認された。この溶解度は、溶媒法で調製した固体分散体とほぼ類似していた。

試験例 7

実施例 5 で得られた試験サンプルのインドメタシン 35mg 相当を秤取し、日局第一液 (pH1.2) 900ml に投入し、パドル法、100rpm、測定波長 320nm の条件で溶出試験を実施した。その結果図 5 に示すようにインドメタシンの放出が抑制されることを確認すると共に小麦粉の添加量に比例して放出速度が増大した。

試験例 8

実施例 6 及び比較例 2 で製造された固体分散体の溶出試験を実施した結果、図 6 に示すように日局第一液 (pH1.2) ではニフェジピンの溶出は殆ど認められなかった。一方、日局第二液 (pH6.8) においては速やかな放出が認められた。

このことから本発明方法によって製造された微細粒子は、腸溶性皮膜剤の機能が確保されていることが確認された。

試験例 9

実施例 6 及び比較例 2 で製造された固体分散体の粉末 X 線回折を

実施した結果、図 7 に示すように原末及び等混合比の物理的混合物で認められたニフェジピンの結晶ピークが消失していた。

試験例 1 0

実施例 6 及び比較例 2 で製造された固体分散体の溶解度を測定した結果、表 2 に示すように原末と比較して約 5 倍の溶解度増大が確認された。この溶解度は比較例 2 の溶媒法で調製した固体分散体とほぼ類似していた。

表 2

	実施例 6	比較例 2
混合比 (ニフェジピン : A コート)	1 : 5	1 : 5
固体分散体中のニフェジピンの溶解度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$) ①	26.3	28.6
ニフェジピン原末の溶解度② ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	5.6	5.6
溶解度比 (①/②)	4.7	5.1

測定方法：飽和溶解法

測定条件：恒温槽 (25℃)

モノシン (24時間振とう、24回/分)

日局第二液

超遠心分離法；40000 回転 × 1 時間の条件で分離した上澄液をHPLC法で定量

試験例 8、9、10 の結果より、エクストルーダーで処理したニフェジピン含有の成形体は腸溶性皮膜剤の基本的な性質を損なわず、かつ固体分散体に変化していることが確認された。

試験例 1 1

実施例 7 及び比較例 3 で製造された固体分散体の溶出試験を実施した結果、図 8 に示すように日局第一液 (pH1.2) では塩酸オキシブ

チニンの溶出は殆ど認められなかった。一方、日局第二液 (pH6.8)においては速やかな放出が認められた。

このことから本発明方法によって製造された微細粒子は、腸溶性皮膜剤の機能が確保されていることが確認された。

試験例 1 2

実施例 7 及び比較例 3 で製造された固体分散体の粉末X線回折を実施した結果、図9に示すように原末及び等混合比の物理的混合物で認められた塩酸オキシブチニンの結晶ピークが消失していた。

試験例 1 3

実施例 7 及び比較例 3 で製造された固体分散体の溶解度を測定した結果、表3に示すように原末と比較して約3倍の溶解度増大が確認された。この溶解度は比較例 3 の溶媒法で調製した固体分散体とほぼ類似していた。

表 3

	実施例 7	比較例 3
混合比 (塩酸オキシブチニン : Aコート)	1 : 5	1 : 5
固体分散体中の塩酸オキシブチニンの溶解度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$) ①	473.4	490.1
塩酸オキシブチニン 原末の溶解度② ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	162.5	162.5
溶解度比 (①/②)	2.9	3.0

測定方法：飽和溶解法

測定条件：恒温槽 (25°C)

モノシン (24時間振とう、24回/分)

日局第二液

超遠心分離法：40000 回転 \times 1 時間の条件で分離した上澄液をHPLC法で定量

試験例 11、12、13 の結果より、エクストルーダーで処理した塩酸オキシブチニン含有の成形体は腸溶性皮膜剤の基本的な性質を損なわず、かつ固体分散体に変化していることが確認された。

試験例 14

実施例 8 及び比較例 4 で製造された固体分散体の溶出試験を実施した結果、図 10 に示すように日局第一液 (pH1.2) では塩酸ニカルジピンの溶出は殆ど認められなかった。一方、日局第二液 (pH6.8) においては速やかな放出が認められた。

このことから本発明方法によって製造された微細粒子は、腸溶性皮膜剤の機能が確保されていることが確認された。

試験例 15

実施例 8 及び比較例 4 で製造された固体分散体の粉末 X 線回折を実施した結果、図 11 に示すように原末及び等混合比の物理的混合物で認められた塩酸ニカルジピンの結晶ピークが消失していた。

試験例 16

実施例 8 及び比較例 4 で製造された固体分散体の溶解度を測定した結果、表 4 に示すように原末と比較して約 6 倍の溶解度増大が確認された。この溶解度は比較例 4 の溶媒法で調製した固体分散体とほぼ類似していた。

表 4

	実施例 8	比較例 4
混合比 (塩酸ニカルジピン : A コート)	1 : 5	1 : 5
固体分散体中の塩酸ニカルジピン の溶解度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$) ①	52.6	47.6
塩酸ニカルジピン原末の溶解度② ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	8.5	8.5
溶解度比 (①/②)	6.2	5.6

測定方法：飽和溶解法

測定条件：恒温槽 (25°C)

モノシン (24時間振とう、24回/分)

日局第二液

超遠心分離法：40000 回転 \times 1 時間の条件で分離した
上澄液をHPLC法で定量

試験例 14、15、16 の結果より、エクストルーダーで処理した塩酸ニカルジピン含有の成形体は腸溶性皮膜剤の基本的な性質を損なわず、かつ固体分散体に変化していることが確認された。

試験例 17

実施例 9 及び比較例 5 で製造された固体分散体の溶出試験を実施した結果、図 12 に示すように日局第一液 (pH1.2) ではジクロフェナックナトリウムの溶出は殆ど認められなかった。一方、日局第二液 (pH6.8) においては速やかな放出が認められた。

このことから本発明方法によって製造された微細粒子は、腸溶性皮膜剤の機能が確保されていることが確認された。

試験例 18

実施例 9 及び比較例 5 で製造された固体分散体の粉末 X 線回折を実施した結果、図 13 に示すように原末及び等混合比の物理的混合

物で認められたジクロフェナックナトリウムの結晶ピークが消失していた。

試験例 17、18 の結果より、エクストルーダーで処理したジクロフェナックナトリウム含有の成形体は腸溶性皮膜剤の基本的な性質を損なわず、かつ固体分散体に変化していることが確認された。

図面の簡単な説明

図 1 は、固体分散体の溶出試験結果を示す。試験開始時から試験開始 180 分までは日局第一液 (pH1.2) における溶出試験結果を、試験開始 180 分以降は日局第二液 (pH6.8) における溶出試験結果を示す。横軸は時間 (分) を、縦軸は化合物 A の溶出率 (%) を、それぞれ表す。図中、●は実施例 1 で得られた固体分散体の溶出曲線を、□は比較例 1 で得られた固体分散体の溶出曲線を、それぞれ表す。

図 2 は、化合物 A 含有固体分散体などの粉末 X 線回折結果を示す。最上位の X 線回折図は、実施例 1 で得られた固体分散体の X 線回折結果を、上から 2 番目の X 線回折図は、比較例 1 で得られた固体分散体の X 線回折結果を、上から 3 番目の X 線回折図は、化合物 A とヒドロキシプロビルメチルセルロースアセテートサクシネット (A コート、AS-MP グレード) の比が 1 : 5 (化合物 A : A コート、実施例 1 及び比較例 1 と同じ比率) である物理混合物の X 線回折結果を、最下位の X 線回折図は、化合物 A 原末の X 線回折結果を、それぞれ示す。横軸は回折角 (2θ) を、縦軸は回折強度 (CPS) を、それぞれ表す。

図 3 は、実施例 2 で得られたインドメタシン含有固体分散体の溶出試験結果を示す。横軸は時間 (分) を、縦軸はインドメタシンの

溶出率 (%) を、それぞれ表す。

図 4 は、インドメタシン含有固体分散体などの粉末 X 線回折結果を示す。最上位の X 線回折図は、実施例 2 で得られた固体分散体の X 線回折結果を、上から 2 番目の X 線回折図は、インドメタシンとヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート (HPMCP、HP-55P グレード) の比が 1 : 5 (インドメタシン : HPMCP、実施例 2 と同じ比率) であるいわゆる溶媒法によって得られた固体分散体の X 線回折結果を、上から 3 番目の X 線回折図は、インドメタシンと HPMC P の比が 1 : 5 (インドメタシン : HPMCP、実施例 2 と同じ比率) である物理混合物の X 線回折結果を、最下位の X 線回折図は、インドメタシン原末の X 線回折結果を、それぞれ示す。横軸は回折角 (2θ) を、縦軸は回折強度 (CPS) を、それぞれ表す。

図 5 は、日局第一液 (pH1.2) における実施例 5 で得られたインドメタシン含有固体分散体の溶出試験結果を示す。横軸は時間 (分) を、縦軸はインドメタシンの溶出率 (%) を、それぞれ表す。図中、●は実施例 5 で小麦粉 300g を添加して得られた固体分散体の溶出曲線を、△は実施例 5 で小麦粉 500g を添加して得られた固体分散体の溶出曲線を、□は実施例 5 で小麦粉 1000g を添加して得られた固体分散体の溶出曲線を、それぞれ表す。

図 6 は、実施例 6 及び比較例 2 で得られたニフェジピン含有固体分散体の溶出試験結果を示す。横軸は時間 (分) を、縦軸はニフェジピンの溶出率 (%) をそれぞれ表す。

図 7 は、ニフェジピン含有固体分散体などの粉末 X 線回折結果を示す。最上位の X 線回折図は実施例 6 で得られた固体分散体の X 線

回折結果を、上から 2 番目の X 線回折図は比較例 2 で得られた固体分散体の X 線回折結果を、上から 3 番目の X 線回折図はニフェジピンとヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネット（A コート、AS-MP グレード）の比が 1 : 5（ニフェジピン : A コート、実施例 6 及び比較例 2 と同じ比率）である物理混合物の X 線回折結果を、最下位の X 線回折図はニフェジピン原末の X 線回折結果をそれぞれ示す。横軸は回折角（ 2θ ）を、縦軸は回折強度（CPS）をそれぞれ表す。

図 8 は、実施例 7 及び比較例 3 で得られた塩酸オキシブチニン含有固体分散体の溶出試験結果を示す。横軸は時間（分）を、縦軸は塩酸オキシブチニンの溶出率（%）をそれぞれ表す。

図 9 は、塩酸オキシブチニン含有固体分散体などの粉末 X 線回折結果を示す。最上位の X 線回折図は実施例 7 で得られた固体分散体の X 線回折結果を、上から 2 番目の X 線回折図は比較例 3 で得られた固体分散体の X 線回折結果を、上から 3 番目の X 線回折図は塩酸オキシブチニンとヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネット（A コート、AS-MP グレード）の比が 1 : 5（塩酸オキシブチニン : A コート、実施例 7 及び比較例 3 と同じ比率）である物理混合物の X 線回折結果を、最下位の X 線回折図は塩酸オキシブチニン原末の X 線回折結果をそれぞれ示す。横軸は回折角（ 2θ ）を、縦軸は回折強度（CPS）をそれぞれ表す。

図 10 は、実施例 8 及び比較例 4 で得られた塩酸ニカルジピン含有固体分散体の溶出試験結果を示す。横軸は時間（分）を、縦軸は塩酸ニカルジピンの溶出率（%）をそれぞれ表す。

図11は、塩酸ニカルジピン含有固体分散体などの粉末X線回折結果を示す。最上位のX線回折図は実施例8で得られた固体分散体のX線回折結果を、上から2番目のX線回折図は比較例4で得られた固体分散体のX線回折結果を、上から3番目のX線回折図は塩酸ニカルジピンとヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート(HPMCP、HP-55Pグレード)の比が1:5(塩酸ニカルジピン:HPMC P、実施例8及び比較例4と同じ比率)である物理混合物のX線回折結果を、最下位のX線回折図は塩酸ニカルジピン原末のX線回折結果をそれぞれ示す。横軸は回折角(2θ)を、縦軸は回折強度(CPS)をそれぞれ表す。

図12は、実施例9及び比較例5で得られたジクロフェナックナトリウム含有固体分散体の溶出試験結果を示す。横軸は時間(分)を、縦軸はジクロフェナックナトリウムの溶出率(%)をそれぞれ表す。

図13は、ジクロフェナックナトリウム含有固体分散体などの粉末X線回折結果を示す。最上位のX線回折図は実施例9で得られた固体分散体のX線回折結果を、上から2番目のX線回折図は比較例5で得られた固体分散体のX線回折結果を、上から3番目のX線回折図はジクロフェナックナトリウムとヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート(HPMCP、HP-55Pグレード)の比が1:5(ジクロフェナックナトリウム:HPMCP、実施例9及び比較例5と同じ比率)である物理混合物のX線回折結果を、最下位のX線回折図はジクロフェナックナトリウム原末のX線回折結果をそれぞれ示す。横軸は回折角(2θ)を、縦軸は回折強度(CPS)をそれぞれ表す。

請求の範囲

1. 固体分散体を製造するにあたって、2軸型エクストルーダーを用いることを特徴とする固体分散体の製造方法。

1 / 7

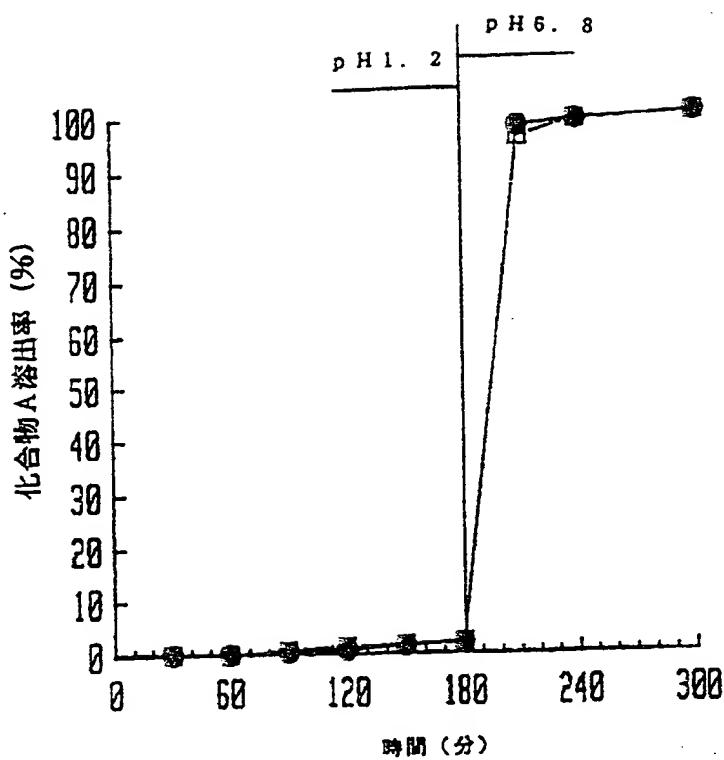


図 1

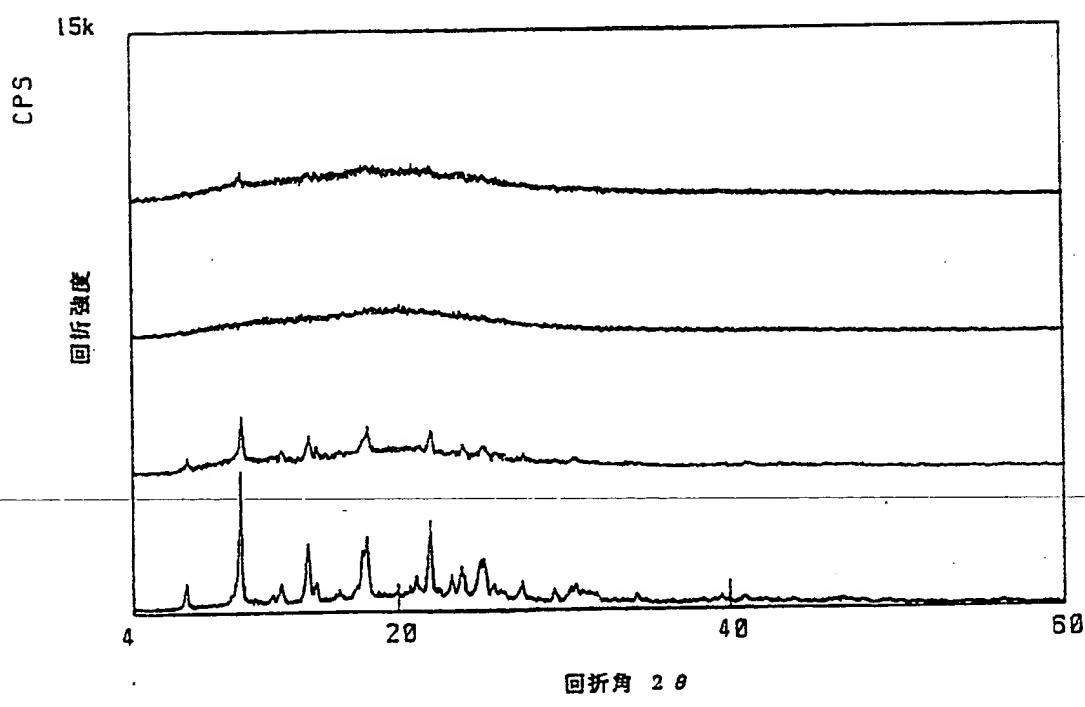


図 2

2 / 7

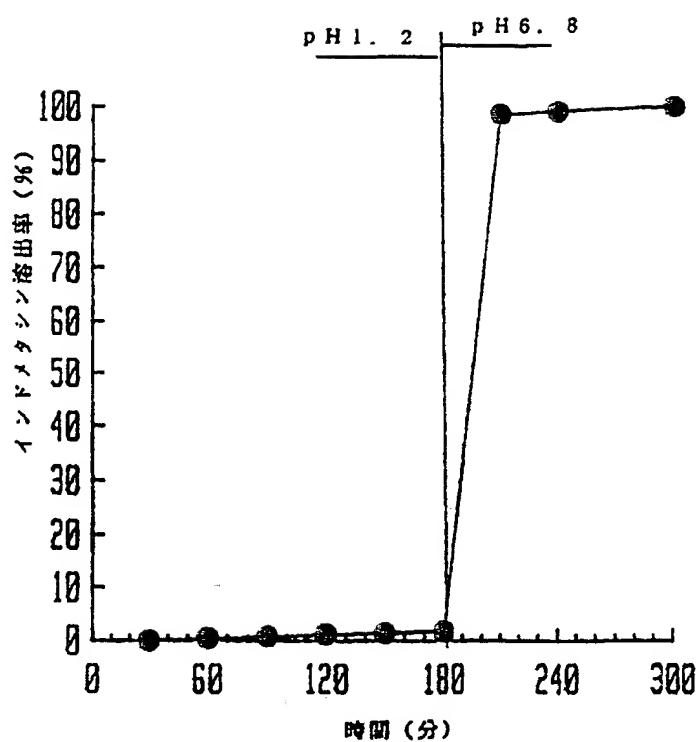


図 3

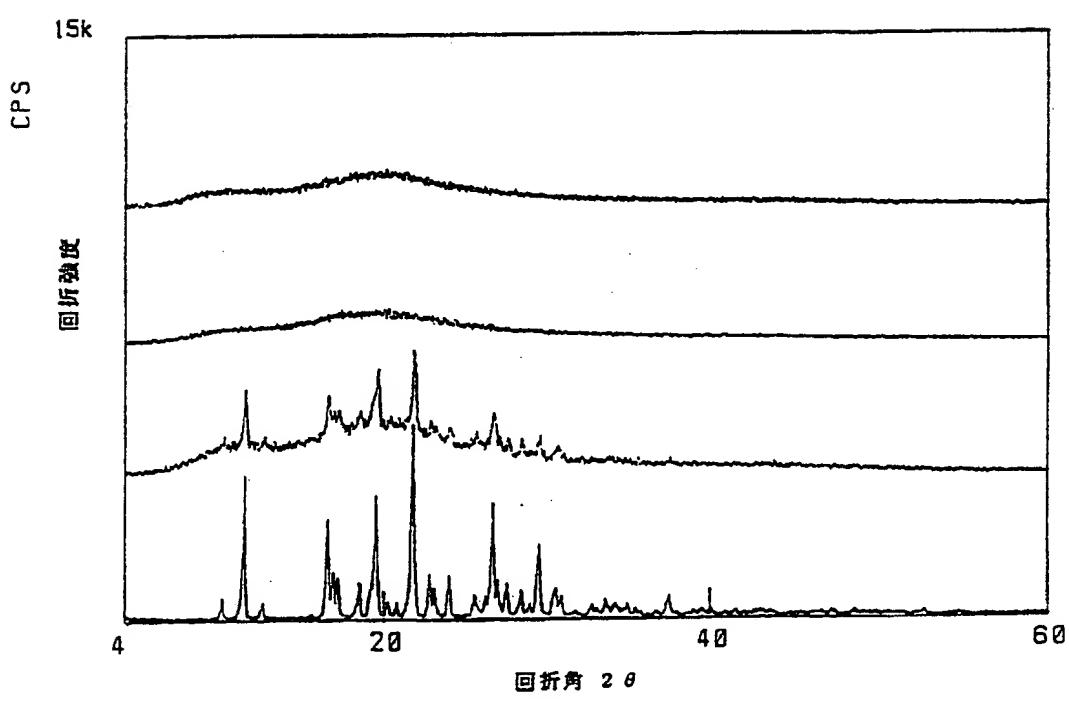


図 4

3 / 7

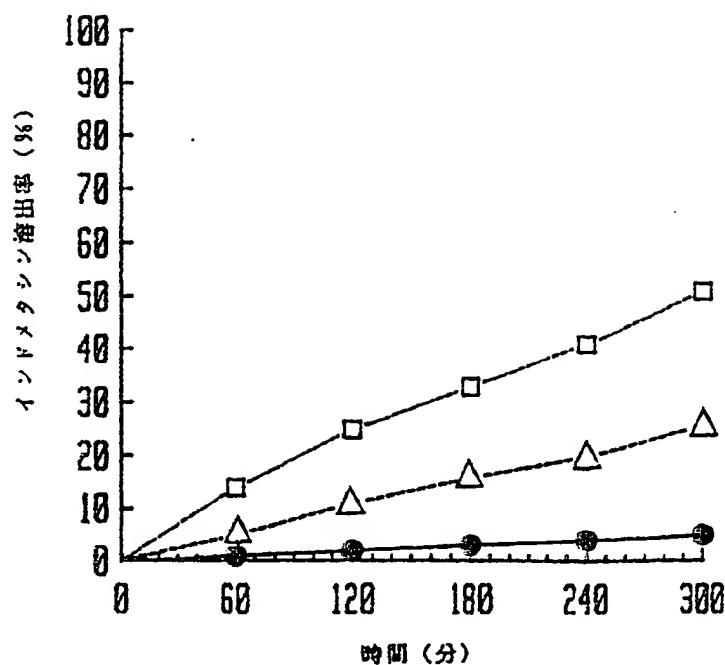


図 5

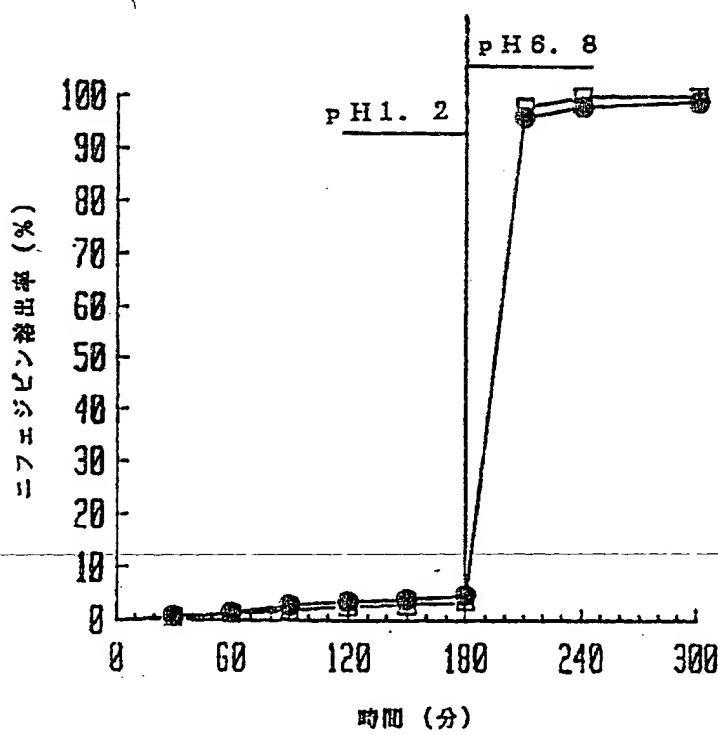


図 6

4 / 7

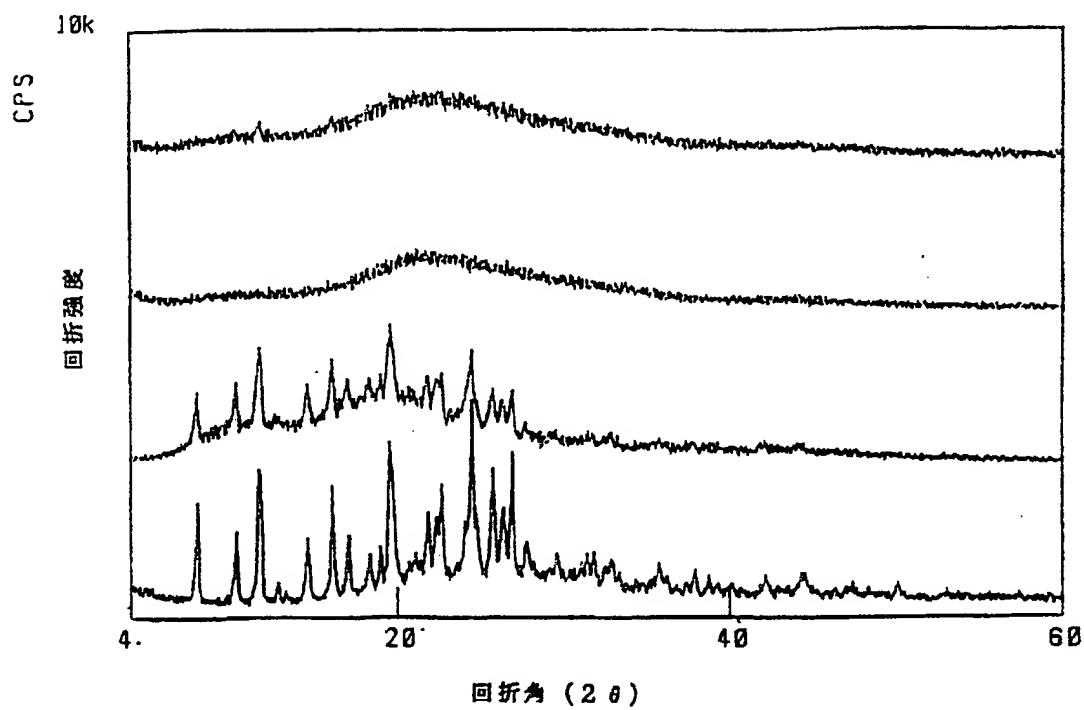


図 7

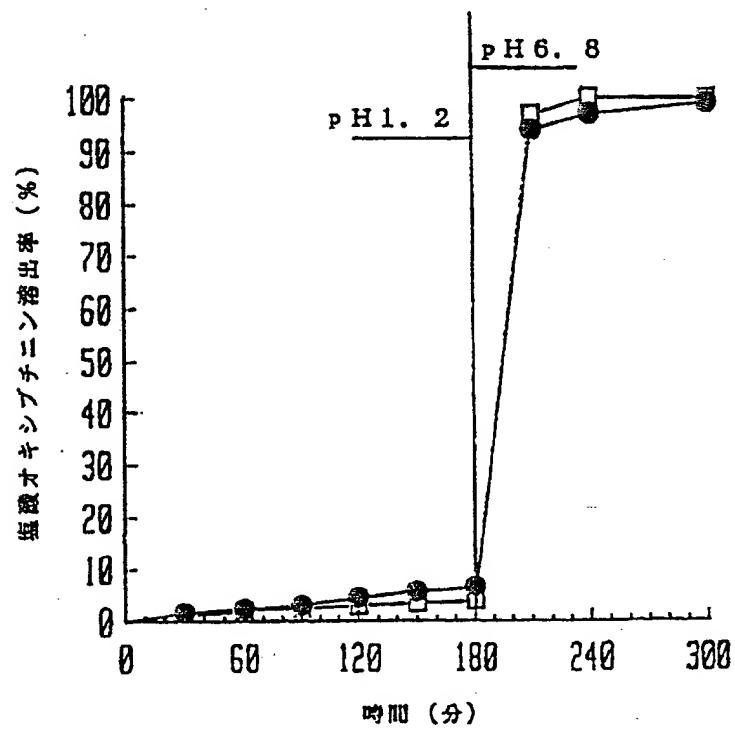


図 8

5 / 7

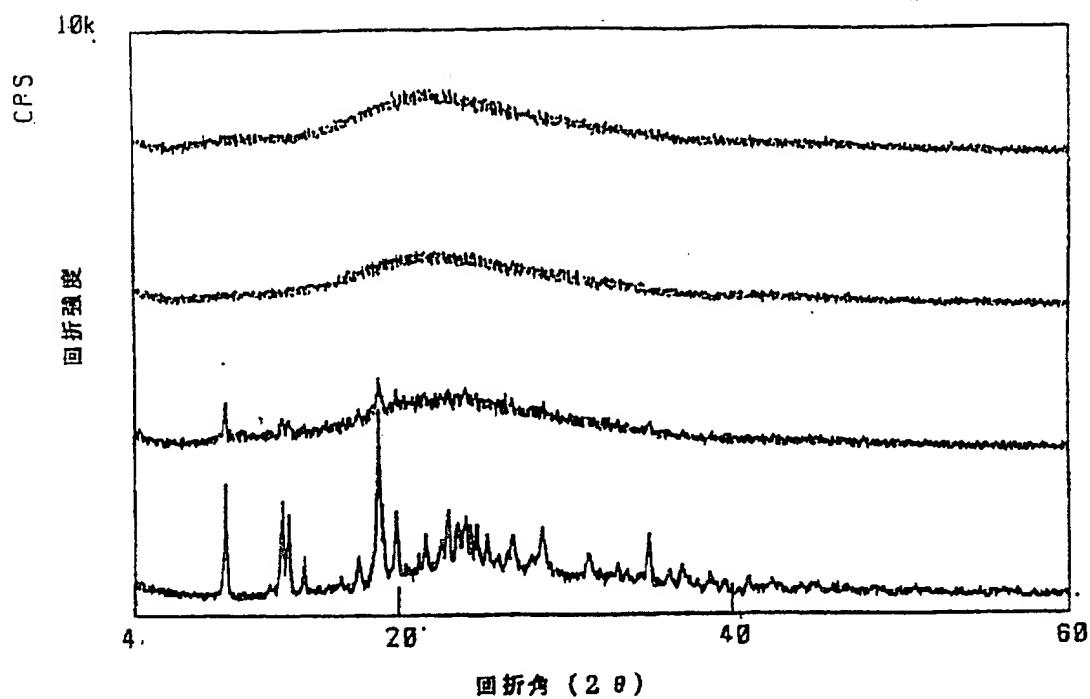


図 9

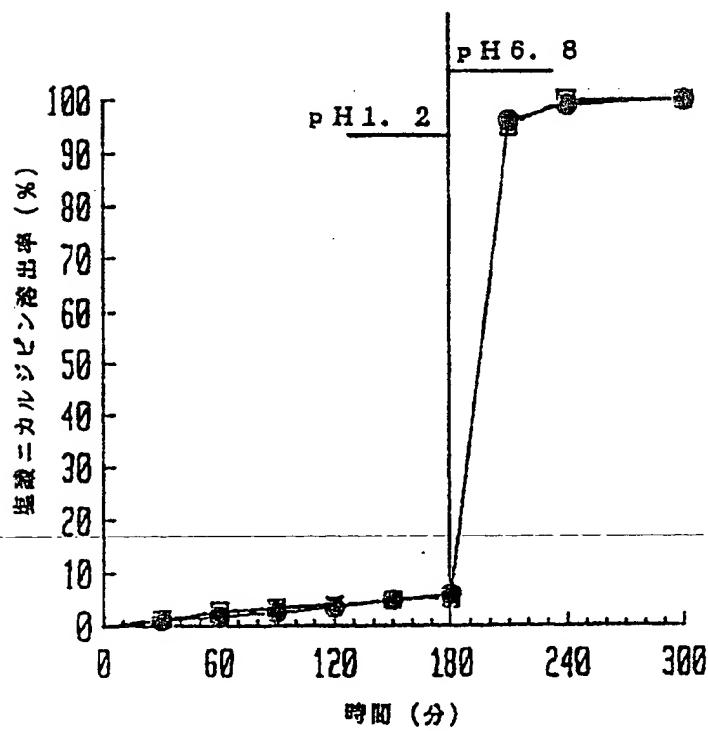


図 10

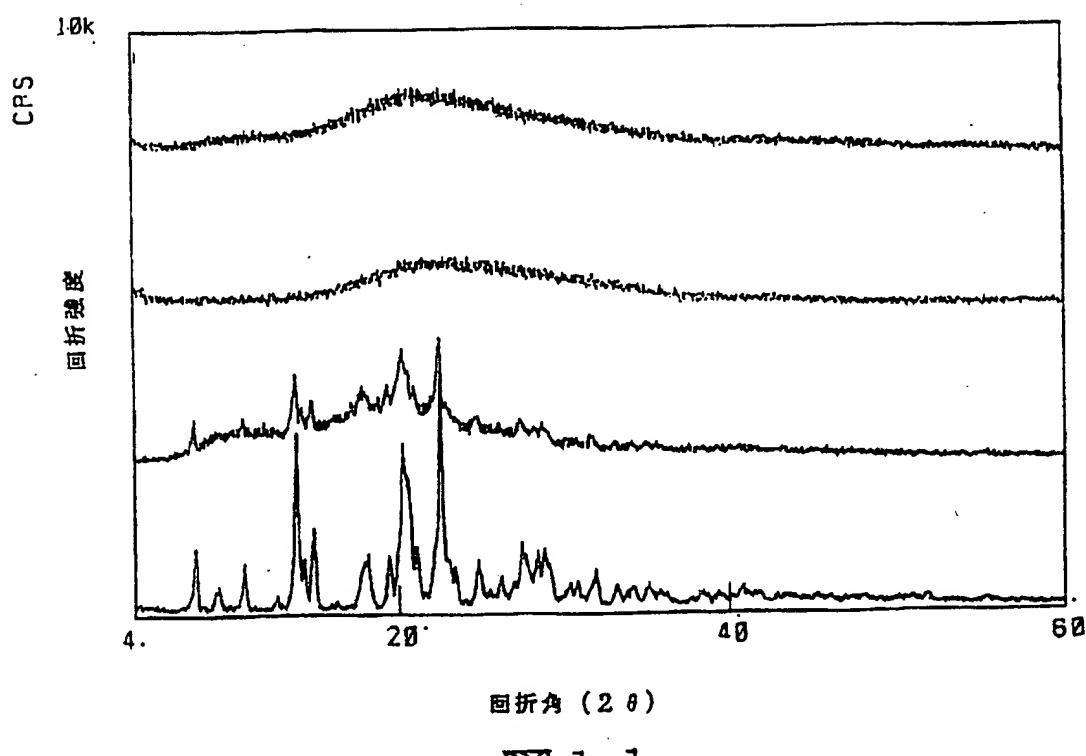


図 1 1

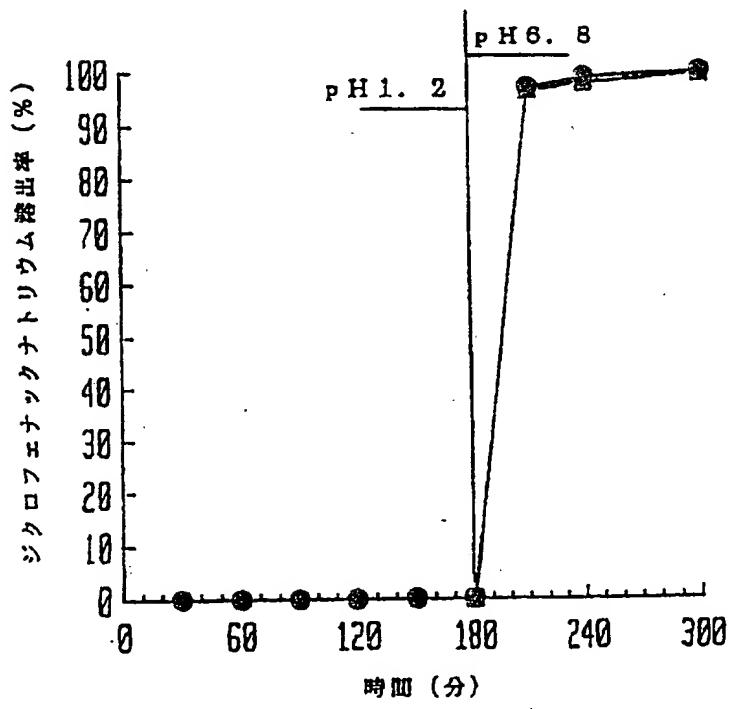
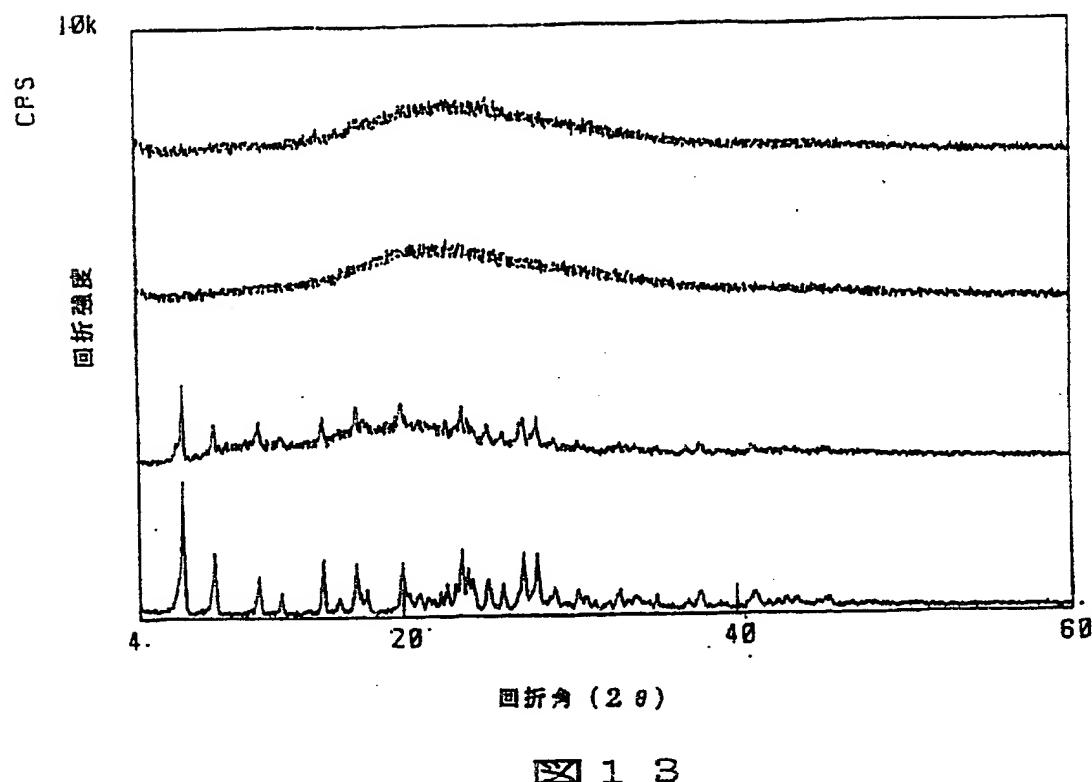


図 1 2

7 / 7



回折角 (2θ)

图 1 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/JP92/00470

I. CLASSIFICATION & SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) *

According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC

Int. Cl⁵ A61K9/14, 9/22, A61J3/06

II. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched ⁷

Classification System	Classification Symbols
IPC	A61K9/14-9/16, 9/20-9/26, A61J3/06

Documentation Searched other than Minimum Documentation
to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched *

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT *

Category *	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
A	JP, A, 2-223533 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), September 5, 1990 (05. 09. 90), & EP, A, 368247	1
A	JP, A, 52-57315 (Sand AG.), May 11, 1977 (11. 05. 77), & DE, A, 2549740 & GB, A, 1504553	1
A	JP, A, 2-223513 (Gist-Brocades N.V.), September 5, 1990 (05. 09. 90), & EP, A, 375063	1

* Special categories of cited documents: ¹⁰

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"S" document member of the same patent family

IV. CERTIFICATION

Date of the Actual Completion of the International Search

June 30, 1992 (30. 06. 92)

Date of Mailing of this International Search Report

July 21, 1992 (21. 07. 92)

International Searching Authority

Japanese Patent Office

Signature of Authorized Officer

国際調査報告

国際出願番号PCT/JP 92/00470

I. 発明の属する分野の分類

国際特許分類 (IPC)

Int. Cl.

A 61K 9/14, 9/22, A 61J 3/06

II. 国際調査を行った分野

調査を行った最小限資料

分類体系	分類記号
IPO	A 61K 9/14-9/16, 9/20-9/26
	A 61J 3/06

最小限資料以外の資料で調査を行ったもの

III. 関連する技術に関する文献

引用文献の カタゴリー	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	請求の範囲の番号
A	JP, A, 2-223533 (武田薬品工業株式会社), 5. 9月. 1990 (05. 09. 90), &EP, A, 368247	1
A	JP, A, 52-57315 (サンド・アクチエンゲゼル シヤフト), 11. 5月. 1977 (11. 05. 77), &DE, A, 2549740 & GB, A, 1504553	1
A	JP, A, 2-223513 (ギネス プロカデス ナーム ローゼ フエンノートチャップ), 5. 9月. 1990 (05. 09. 90), &EP, A, 375063	1

※引用文献のカタゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日
 若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献
 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の
 日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日の後に公表された文献であって出
 願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解
 のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新
 規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の
 文献との、当業者にとって自明である組合せによって進
 歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリーの文献

IV. 認 証

国際調査を完了した日 30. 06. 92	国際調査報告の発送日 21.07.92
国際調査機関 日本国特許庁 (ISA/JP)	権限のある職員 特許庁審査官 簽 證 次 ①